

Antibiyotiklerin Akılcı Kullanımında Laboratuvarın Rolü ve Zorluklar

Dr. Hülya Kuşoğlu
Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi

TÜRKİYE
EKMUD

2006

TÜRKİYE ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ UZMANLIK DERNEĞİ

Hastane kaynaklı/Sağlık Bakımı ile ilişkili Enfeksiyonlar

Türkiye’de

Dünyada

Sağlık hizmetinin kalitesini etkileyen önemli etkenlerden

- çok ilaca dirençli mikroorganizmalar
- Mortalitesi ve morbiditesi yüksek tedavisi güç sorunlu enfeksiyonlar olarak ortaya çıkmaktadır

Antibiyotik direnci: Global sorun



- Yüksek morbidite ve mortalite
(→%50)

- Yüksek tedavi masraflar

- Sigorta ödemeleri sıkıntılı

- Sağlık bakımı ile ilgili

enfeksiyonlar ÖNLENEBİLİR

!

Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC) direnç için risk faktörleri:

- 12 ay içinde en az 1 gece hastane yatışı
- YBÜ yatışı, invazif prosedürler
- Diyaliz ihtiyacı
- Son 1 yıl içinde kemoterapi almış olmak
- Bilinen önceki enfeksiyonu
- Salgın durumu
- Yaş
- D.mellitus
- **YBÜ** yatakları toplam hastane yataklarının %10-15ini oluşturur.
- Hastanedeki tüm sağlık hizmeti kaynaklı enfeksiyonların %20-30u YBÜ de gelişir
- MDR/XDR/PDR etkenlerde tedavi seçeneği
Post antibiyotik evre

Antibiyotik direnci neden oluşur?

- Antimikrobik tedavi prensiplerine uyulmaması
- Uygunsuz endikasyonlar
- Düşük dozda ve sürede veya uygun olmayan yoldan antibiyotik kullanılması

Antibiyotik direnci sonuçları:

- Antibiyotiklerin rasyonel kullanımına ilişkin tüm çabalara rağmen antibiyotik direnci tüm dünyayı tehdit etmektedir.
- Çoklu dirençli mikroorganizma enfeksiyonları
 - tedavisi zor
 - şiddetli klinik seyir
 - tedavi süresi uzun
 - antibiyotik yan etkileri
 - ekonomik yük

Hastanede uygunsuz antibiyotik kullanımı

- Hastanede uygunsuz kullanım en az %30
- C.difficile enfeksiyonu tedavisi ve 30 gün sonrasında
- %57 CDI ile ilişkisiz antibiyoterapi almış
 - % 77 en az 1 gereksiz doz antimikrobiyal almış
 - % 26 gereksiz tedavi almış
 - % 45 tedavi süresince en az 1 gereksiz antimikrobiyal almış
 - % 36 antimikrobiyal günleri boyunca sadece gereksiz antimikrobiyal almış

Uygunsuz antibiyotik kullanım örnekleri

- Antibiyotiklerin bakteriyel etkenli olmayan enfeksiyonlar için kullanımı :
 - örn: soğuk algınlığı, akut bronşit, çoğu farenjit, ateş
- Kolonizasyon kontaminasyon ile ilişkili kültür sonuçları
 - örn : asemptomatik bakteriüri, cilt kolonizasyon
- Gereğinden geniş spektrumlu antibakteriyal kullanımı
 - örn: fazla geniş spektrum ampirik tedavi, kültür sonuçlarına göre spektrumu daraltma yapılmaması

Uygunsuz antibiyotik kullanım örnekleri

- Uzamış antimikrobiyal tedavi ve profilaksi süresi
- Uygunsuz dozda antibakteriyal kullanımı (aşırı doz veya yetersiz doz)
- Enfeksiyon etkenine etkili olmayan ilaç kullanımı

Akılcı ilaç kullanım ilkeleri

Antibiyotik direncini kontrol altına almak için
dünyada etkili yaklaşım



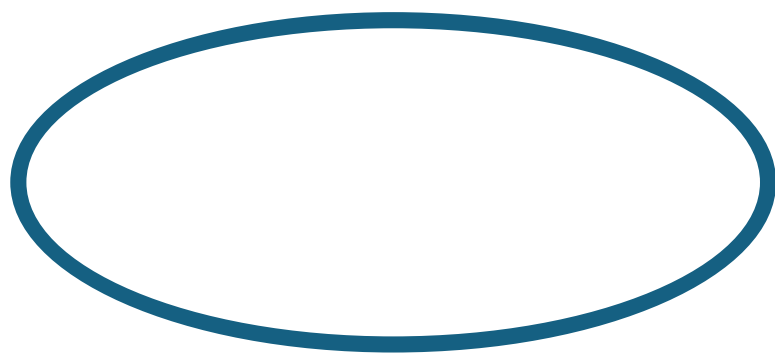
Antibiyotik kullanımının kontrol altına
alınmasıdır

Türkiye ve AB Ülkelerinde Toplam ve Geniş Spektrumlu Penisilin Kullanımı (2005 ve 2015) (The Center for Disease Dynamics Economics & Policy'in (7), IQVIA MIDAS veri tabanından elde ettiği verilerle oluşturduğu grafikler üzerinden derlenen veriler kullanılarak yazarlar tarafından oluşturulmuştur.)

Akılcı ilaç kullanım ilkeleri

- Sadece gerektiği zaman ve gereken ilacı kullanmak;doğru endikasyon/doğru ilaç
- Doğru ilacı en etkin doz ve sürede kullanmak: uygun doz/uygun süre
- Etkinliği en çok gösteren ilacı seçmek
- Etkinliği ve güvenilirliği eşdeğer ilaçlar içinden en az yan etkisi ve en ucuz olanı seçmek
- Gereksinmedikçe kombinasyonlardan kaçınmak
- Hastayı bütün olarak değerlendirmek, tüm sistemleri göz önünde tutmak
- Tedavi sürecince hastayı yeterli sıklıkta izleyerek ilacın etkinliğini değerlendirmek.

Antibiyotik Yönetim Programı Kılavuz önerileri



Global Antibiotic Resistance Surveillance Report 2025 ' den önemli notlar

EKMUD Akılcı Antimikrobiyal Çalışma Grubu

- 2023 yılında, dünya genelinde bakteriyel enfeksiyonların yaklaşık altıda biri antibiyotiklere dirençli bakterilerden kaynaklanmıştır. Direnç oranı en sık idrar yolu enfeksiyonlarında (yaklaşık 1/3) ve kan dolaşımı enfeksiyonlarında (1/6) görülürken, gastrointestinal enfeksiyonlarda (1/15) ve ürogenital gonore enfeksiyonlarında (1/125) daha az görülmüştür.
- E.coli ve K. pneumoniae' nin neden olduğu idrar yolu enfeksiyonlarında, üçüncü kuşak sefalosporinler, florokinolonlar ve kotrimoksazol dahil olmak üzere yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere direnç %30' un üzerinde tespit edilmiştir.
- Acinetobacter spp. türlerinde karbapenem direnci %54.3 olarak bildirilmiştir.
- 2018 ve 2023 yılları arasında özellikle gram-negatif bakterilerin direnç eğilimleri artmıştır, bazı kombinasyonla da %15' e ulaşmıştır.
- Kan dolaşımı enfeksiyonlarında en sık bildirilen dirençli patojenler, florokinolonlara ve üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli coli ve K. pneumoniae gibi gram negatif bakterilerdir. Üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç, E. coli enfeksiyonlarının %44.8' inde ve K. pneumoniae enfeksiyonlarının %55.2' sinde bildirilmiştir.

ESKAPE bakteriler :

E = Enterococcus faecium

S = Staphylococcus aureus

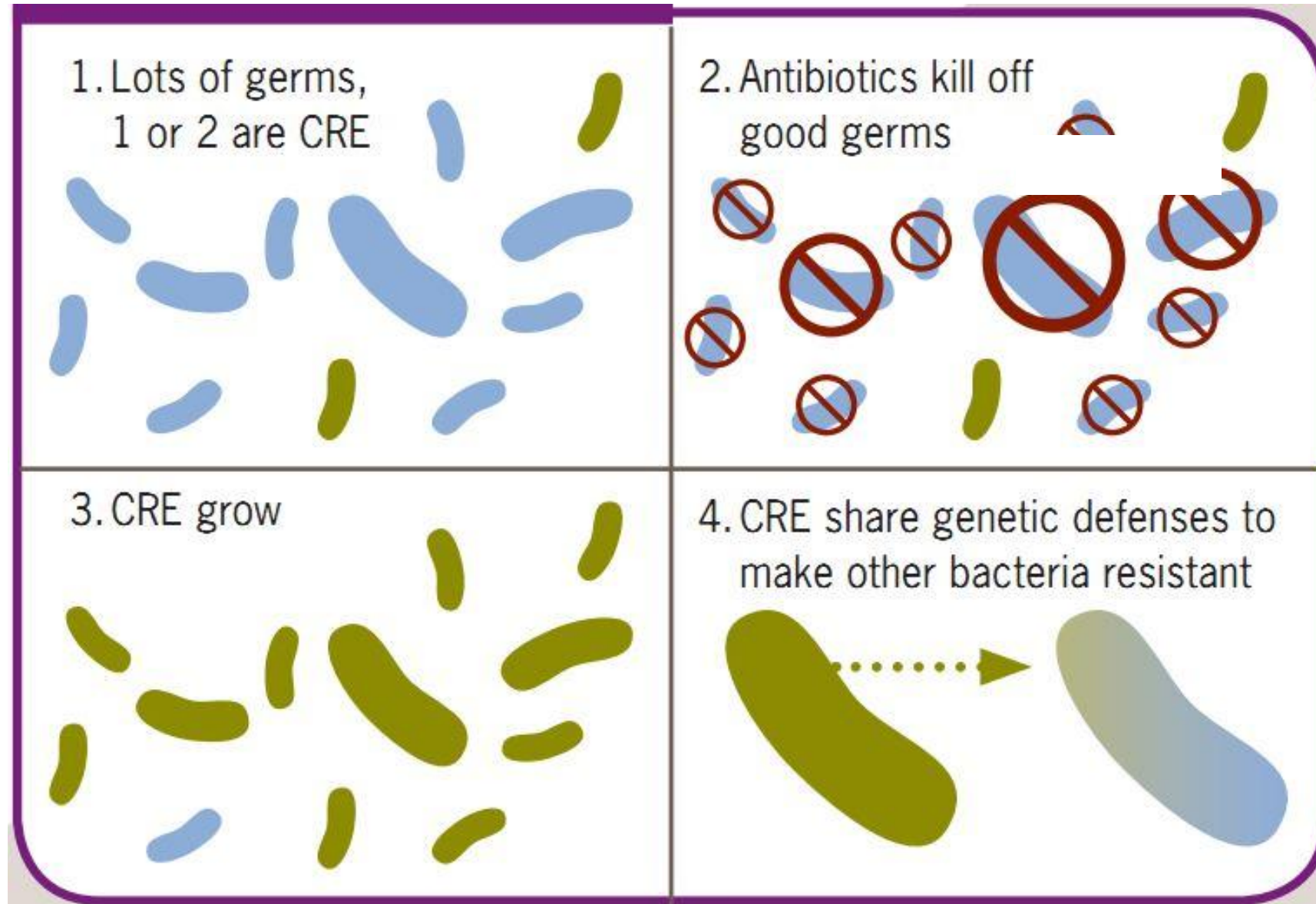
K = Klebsiella pneumoniae

A = Acinetobacter baumannii

P = Pseudomonas aeruginosa

E = Enterobacter species

Antiyotiklerin seçici etkileri



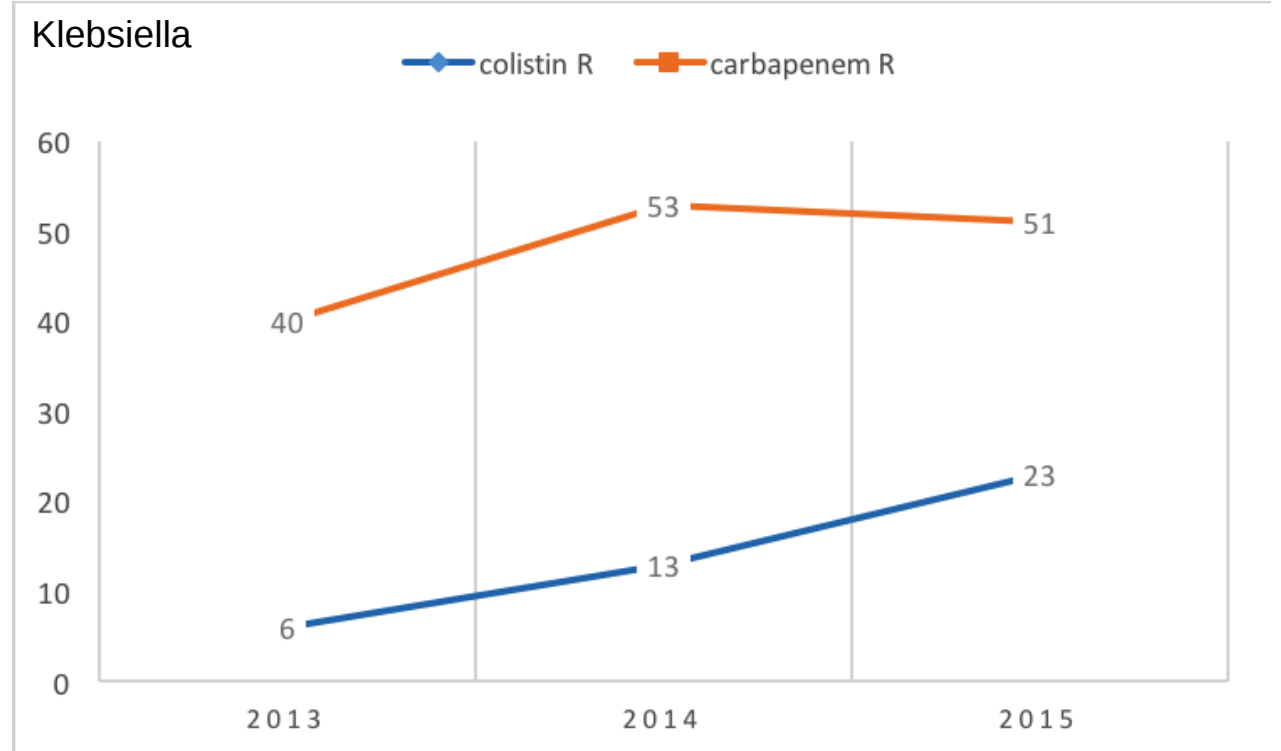
Karbapenem ve Kolistin direncinin yayılması küresel bir sağlık sorunu

J Hosp Infect. 2016 Dec;94(4):381-385. doi: 10.1016/j.jhin.2016.08.012. Epub 2016 Aug 21.

Healthcare-associated Gram-negative bloodstream infections: antibiotic resistance and predictors of mortality.

Ergönül Ö¹, Aydın M², Azap A³, Başaran S⁴, Tekin S⁵, Kaya S⁶, Güleğin S⁶, Yörük G⁷, Kurgun E⁸, Yeşilkaya A⁹, Şimşek F¹⁰, Yılmaz E¹¹, Bilgin H¹², Hatipoğlu Ç¹³, Cabadak H¹⁴, Tezer Y¹⁴, Togan T¹⁵, Karaoğlu I¹⁶, İnan A¹⁷, Engin A¹⁸, Aışkan HE⁸, Yavuz SS⁴, Erdinç S¹³, Mulazımoğlu L¹², Azap Ö⁸, Can F⁸, Akalın H¹¹, Timurkaynak F²; Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Healthcare-Related Infections Study Group.

<i>E.coli</i>		<i>K.pneumoniae</i>	
3. Kuşak Sefalosporinlere Direnç Oranları	Karbapenemlere Direnç Oranları	3. Kuşak Sefalosporinlere Direnç Oranları	Karbapenemlere Direnç Oranları
71%	%6,4	72%	40%



Ampirik tedavi planı :

- Hastanın son 30 gündeki antibiyotik kullanımı
- Hastanın klinik ciddiyet durumu: Sepsis
- Hastanın altta yatan premorbid sorunları: immünsüpressif tedavi varlığı
- Karbapenem koruyucu çoklu antibiyotik tedavisi: öncelikli

**IDSA Guidance on the
Treatment of Antimicrobial-
Resistant Gram-Negative
Infections: Version 2.0**

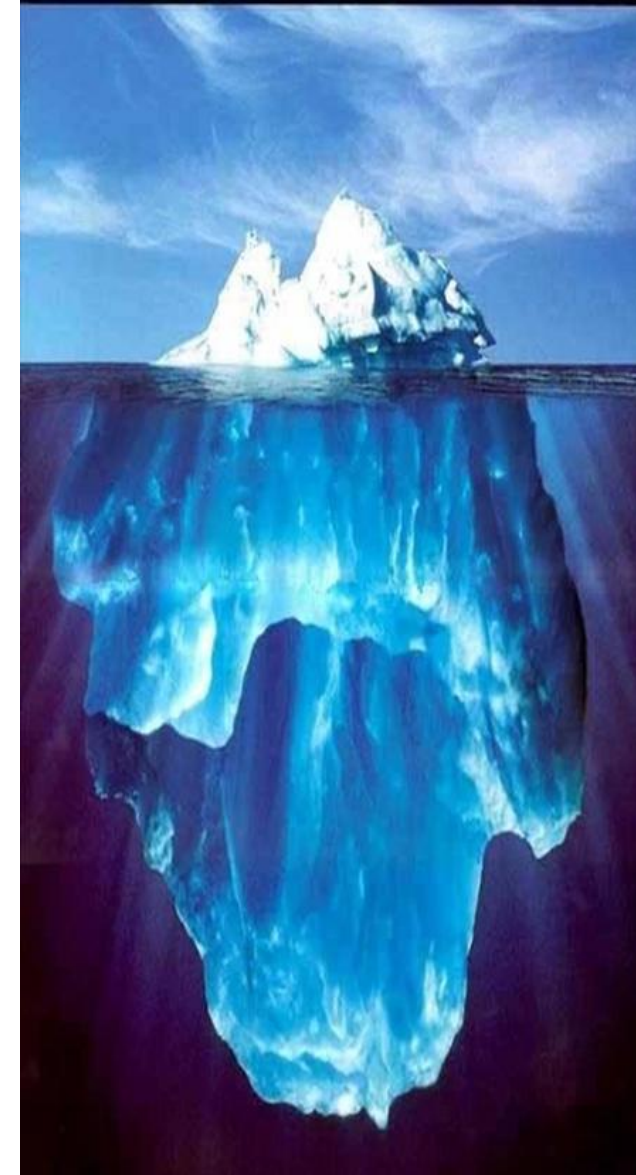
Published by IDSA, 3/31/2022

A focus on AmpC β -lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections

Enfeksiyon Hastalıkları-Klinik Mikrobiyoloji uzmanının sorunu : Hızlı sonuç

Özellikle yüksek riskli hasta grubu:

- Enfeksiyon eklenmesi daha da sorunları arttırmakta
- Etken izole edilmiş ancak tiplendirme ile antibiyogram sonucu bekleniyor ise
- Ampirik başlanan tedaviye rağmen durumu kötüleşiyor ise
- Sorun enfeksiyon dışı neden mi?



Enfeksiyon hastalığı tanısını doğru koymak

- **kolonizasyon, kontaminasyon?**

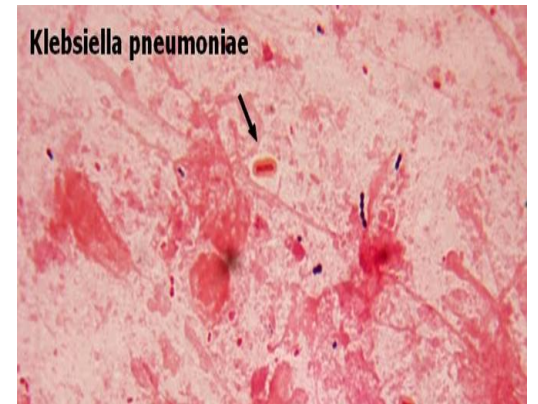
- Kolonizasyonun tedavi edilmesi

- kültürde üredi diye klinik bulgu olmamasına rağmen antibiyoterapinin başlanması:

GRAM Boyama ve hızlı tiplendirme ve antibiyotik duyarlılığın bildirimi önemli

Epidemiyolojik verilerin toplanması=erken salgın tanımı ve takibi
ETKİN İZOLASYON UYGULANIMI : Damlacık + Temas izolasyonu...vs

- İleri yaş idrar yolu kolonizasyonu
- Ventilatördeki hastanın endotrakeal tüplerin kolonizasyonu
- Kalp Yetmezliğine ikincil solunum sıkıntısı ve radyolojik bulguların :Solunum yolu enfeksiyonu olarak tedavi edilmeye çalışılması



İnsan olmazsa Direnç de olmaz

OPEN ACCESS Freely available online



Tracking Acquired Antibiotic Resistance in Commensal Bacteria of Galápagos Land Iguanas: No Man, No Resistance

Maria Cristina Thaller^{1*}, Luciana Migliore¹, Cruz Marquez², Washington Tapia², Virna Cedeño^{3,4}, Gian Maria Rossolini⁵, Gabriele Gentile¹

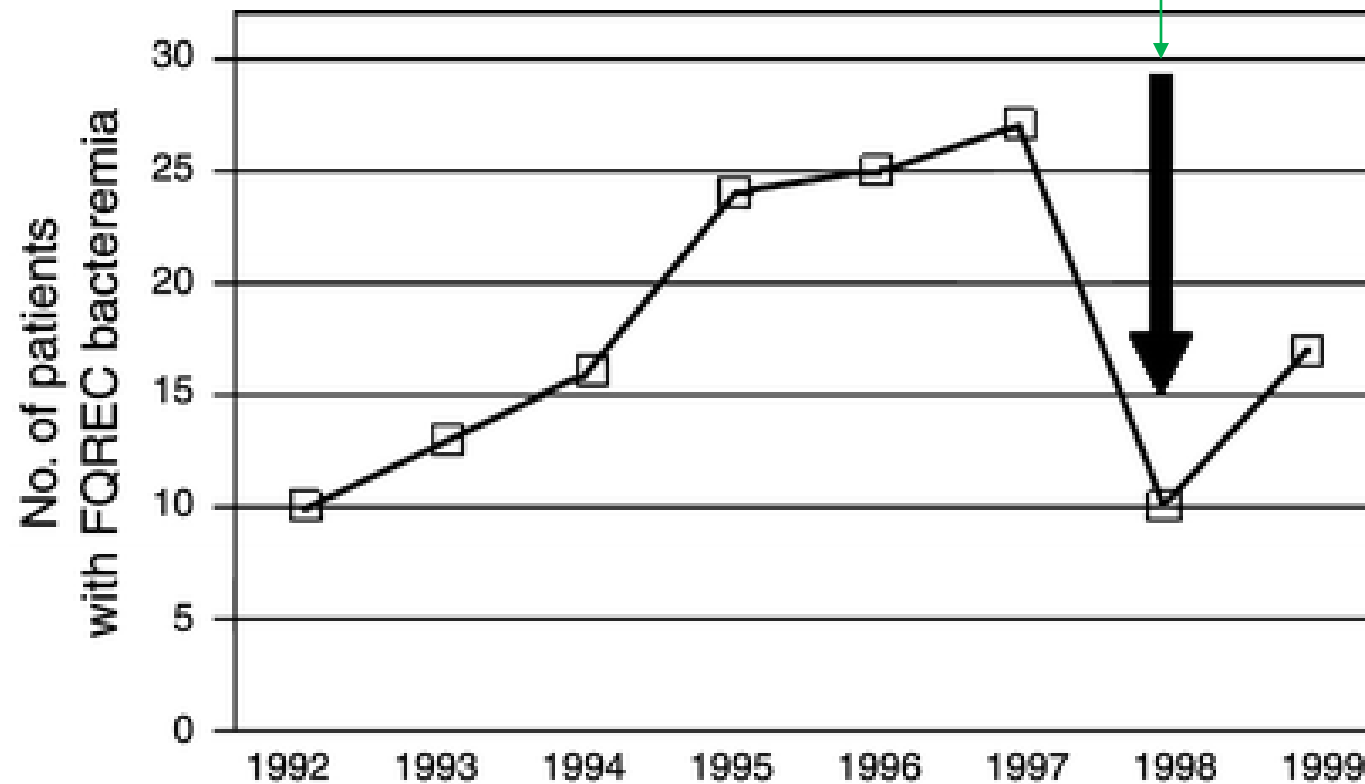
¹ Dipartimento di Biologia, University Tor Vergata, Roma, Italy, ² Galápagos National Park Service, Puerto Ayora, Galápagos Islands, Ecuador, ³ Galápagos Genetics, Epidemiology and Pathology Laboratory "F. Valverde", Galápagos National Park, Puerto Ayora, Galápagos Islands, Ecuador, ⁴ Concepto Azul, Guayaquil, Ecuador, ⁵ Dipartimento di Biologia molecolare, University of Sienna, Sienna, Italy

Conclusions/Significance: Where both the exposure to antibiotics and the anthropic pressure are minimal, acquired antibiotic resistance traits are not normally found in bacteria from wildlife, even if the ecological landscape is highly favourable to bacterial circulation among animals. Monitoring antibiotic resistance in wildlife from remote areas could also be a useful tool to evaluate the impact of anthropic pressure.

Antibiyotik kullanımı ve direnç korelasyonu

Discontinuation of fluoroquinolone prophylaxis (6 mo.)

FQ=fluoroquinolone
FQREC=fluoroquinolone- resistant
E. coli



Rasyonel antibiyotik kontrol programı

unsurları

- 1-Data toplama ve hedefin belirlenmesi
- 2-Rehberlerin oluşturulması, güncellenmesi
- 3-Mikrobiyoloji laboratuvar sonuçları ile rehberlerin uyumunun sağlanması
- 4- Tüm birimlere yüzyüze eğitim verilmesi
- 5-Antibiyotik kullanımının kısıtlanması
- 6-Antibiyotik istem formlarının yol gösterici olacak şekilde düzenlenmesi
- 7-Kısıtlama uygulamalarında konsültasyon hizmetlerinin etkinleştirilmesi

Behind Every Great Infection Prevention Program is a Great Microbiology Laboratory

Paul Lephart PhD, D(ABMM), William LeBar MS and Duane Newton PhD, D(ABMM), FIDSA

Infectious Disease Clinics of North America, 2021-09-01, Volume 35, Issue 3, Pages 789-802, Copyright © 2021 Elsevier Inc.

- Sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonlarla ilişkili patojenlerin hızlı ve doğru bir şekilde tanımlanması;
- Enfeksiyonlar ortaya çıkmadan önce sağlık hizmetlerinden edinilen patojenler için asemptomatik sürveyans;
- Optimal tedaviyi yönlendirmek için geniş ve esnek antimikrobiyal duyarlılık testinin rutin kullanımı;
- Salgınları belirlemek için epidemiyolojik izleme araçlarının uygulanması;
- Klinisyenler için yorumlarla net sonuç iletişiminin geliştirilmesi.
- Bu hedefler en iyi şekilde enfeksiyon önleme programı ile işbirlikçi bir ilişki içinde gerçekleştirilir, böylece her ikisi de en iyi hasta bakımını sağlama ortak önceliklerinden faydalanabilir.

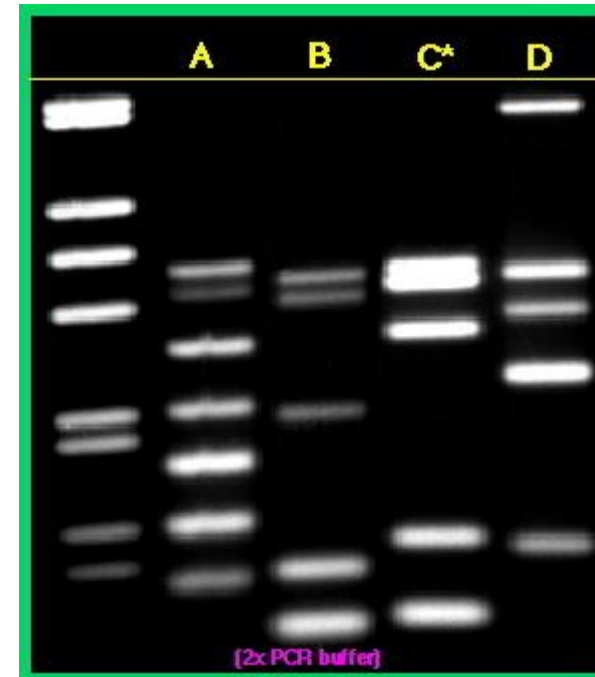
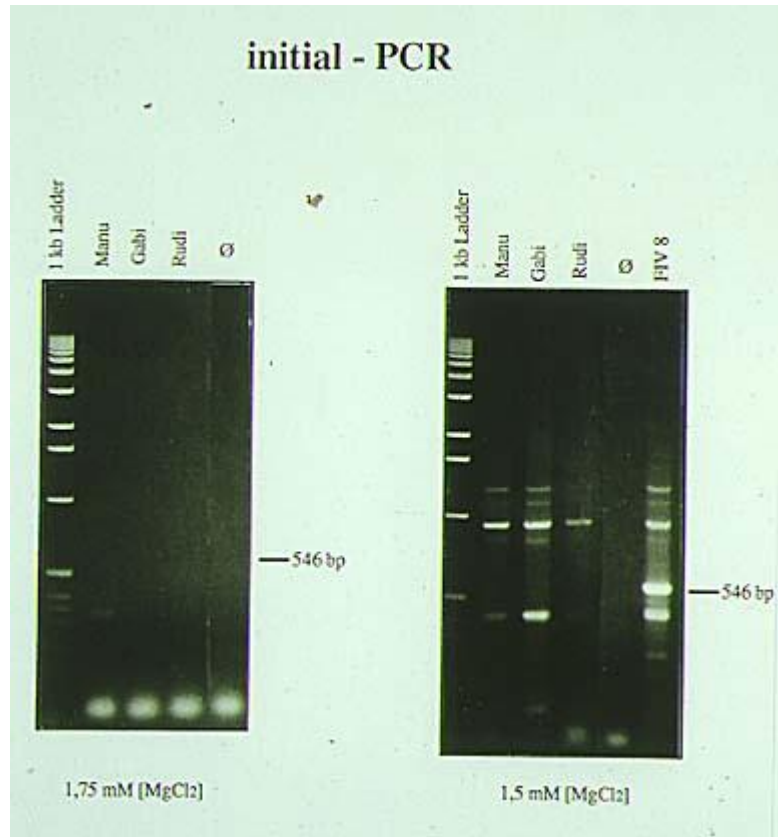
Mikrobiyolojik testlerin yardımı

- Etkenlerin **hızlı** tanımlanabilmeleri
 - Zor üreyenler dahil
- İzole edilen etkenlerin **hızlı**
 - Birincil
 - Tekrarlayan
 - ikincil bir etken mi olduğu
- kısa sürede MDR (Multi Drug Resistan) tanımı
- Salgınların
 - kaynakları
 - yayılma yolları saptanabilmektedir.
 - yıllar içindeki klonal gelişmenin incelenebilmesi ile
 - gelecek salgını oluşturma riski oluşturacak olan transpozon ve plazmid gibi mobil genetik öğelerin tanımlanabilmesi



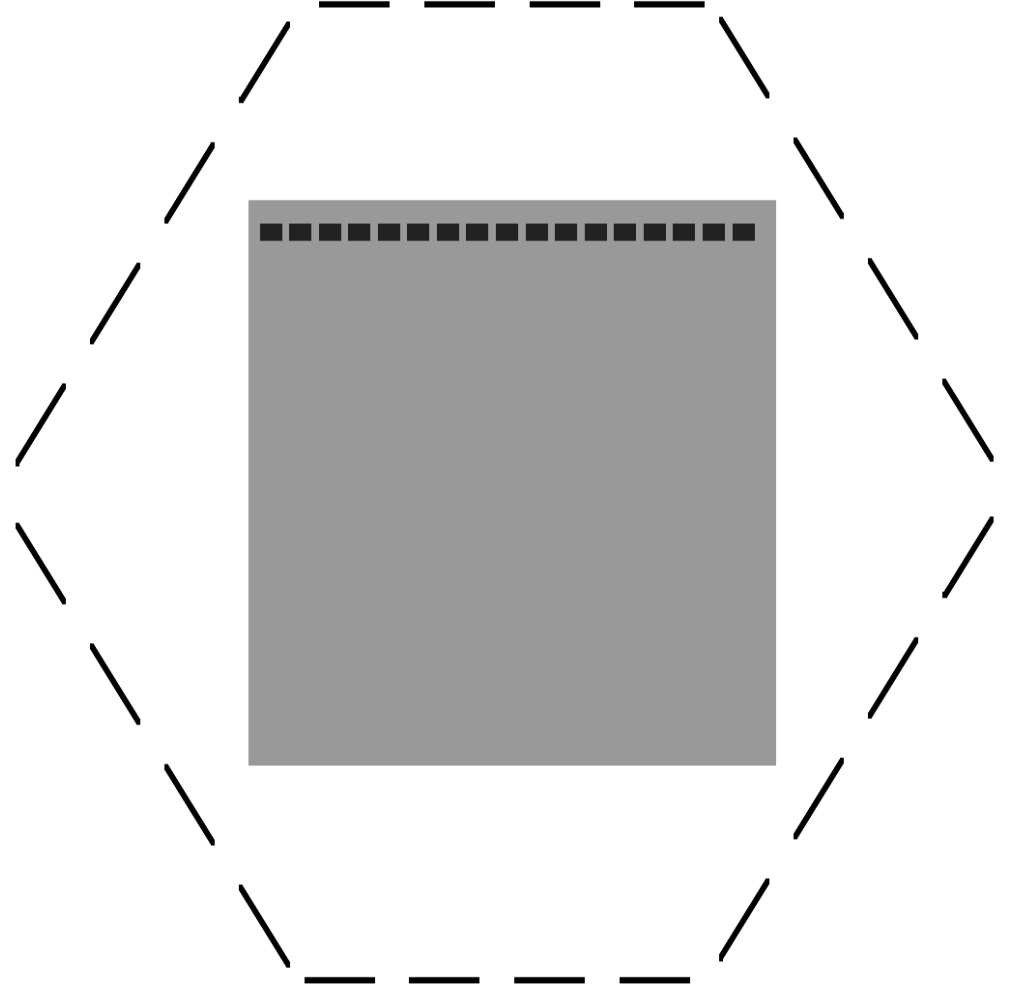
PCR

AP-PCR (Arbitrarily Primed PCR)



Pulsed-field jel elektroforez (PFGE)

- büyük moleküllerin agaroz jelde elektroforetik ayrıştırılması için geliştirilmiştir. Bu yöntemde jele vuruşlu, dalgalı ve dikey elektrik alanları uygulanmıştır. DNA molekülü ne kadar büyükse tekrar yönlenmesi o kadar uzun zaman alır. Bu şekilde büyüklüklerine göre ayrılırlar.
- PFGE, 20 kb ile 10 Mb arası uzunluktaki DNA parçalarını ayırır.



GSBL ve KPaz Tarama

Table 1. Screening for ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*.

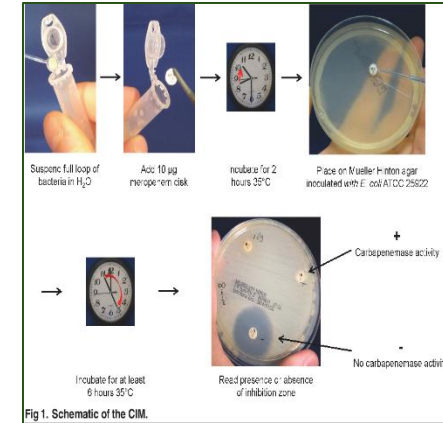
Species	Antimicrobial agent	Conduct ESBL testing if		
		4 hours	6 hours	8 hours
<i>E. coli</i>	Cefotaxime 5 µg	<15	<16	<17
	Ceftazidime 10 µg	<15	<16	<17
<i>K. pneumoniae</i>	Cefotaxime 5 µg	<15	<18	<18
	Ceftazidime 10 µg	<15	<16	<16

Table 2. Screening for carbapenemase-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*.

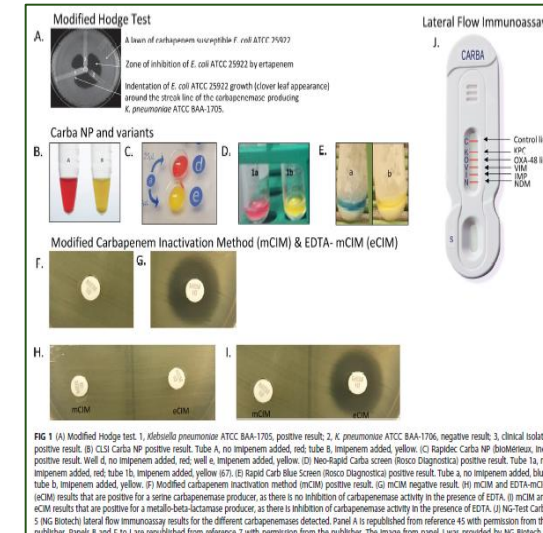
Species	Antimicrobial agent	Screening cut-off		
		4 hours	6 hours	8 hours
<i>E. coli</i>	Meropenem 10 µg	-	<20	<20
<i>K. pneumoniae</i>	Meropenem 10 µg	-	<18	<19

Doğrulama

- Karbapenem inaktivasyon (CiM)
- Carba-NP, Blue Carba-NP
- MALDI-TOF MS
- Lateral akım yöntemleri
- Moleküler yöntemler



van der Zwaluw K, et al. . PLoS ONE 2015; e0123690.
doi:10.1371/journal.pone.0123690



Sendromik Paneller

- **BioFire FilmArray**

BCID paneli : (TAT $\approx$ 1 h) kan kültürlerinden baktereminin 30 yaygın nedenini ve 12 direnç genini (MP KPC OXA-48-like NDM VIM mcr-1 ESBL CTX-M mecA/C mecA/C and MREJ (MRSA) Vancomycin Resistance vanA/B) tanımlar .

Pnömoni plus Paneli: En yaygın pnömoni nedeni olan 26 bakteri ve virüs ve 7 direnç geni (CTX-M, IMP, KPC mecA/C, NDM, OXA-48-like ve VIM)

- **Nanosfer VERIGENE** sistemi (yakın zamanda Luminex tarafından satın alınmıştır), iki panelden oluşan bir kan kültürü tanımlama sistemidir: Gram pozitif bakteriler ve Gram negatif bakteriler. Bu sistem ayrıca 9 direnç geni (*mecA* , *vanA* , *vanB* , *bla*_{CTXM} , *bla*_{IMP} , *bla*_{KPC} , *bla*_{NDM} , *bla*_{OXA} ve *bla*_{VIM}) tanımlar

Kan Kültürü Şişelerinden Hızlı Antibiyotik Duyarlılık Testi (HADT)

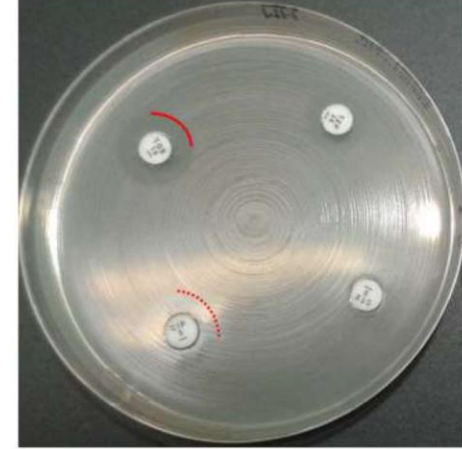
J Antimicrob Chemother 2020; **75**: 968–978
doi:10.1093/jac/dkz548 Advance Access publication 4 February 2020

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

The EUCAST rapid disc diffusion method for antimicrobial susceptibility testing directly from positive blood culture bottles

Emma Jonasson^{1*}, Erika Matuschek² and Gunnar Kahlmeter^{1,2}

¹Department of Clinical Microbiology, Central Hospital, Växjö, Sweden; ²EUCAST Development Laboratory, Växjö, Sweden



- 2019’da geliştirildi
- 2020’de 55 laboratuvarın validasyon sonuçları yayınlandı

J Antimicrob Chemother 2020; **75**: 3230–3238
doi:10.1093/jac/dkaa333 Advance Access publication 13 August 2020

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

EUCAST rapid antimicrobial susceptibility testing (RAST) in blood cultures: validation in 55 European laboratories

Anna Åkerlund^{1,2,3*}, Emma Jonasson^{4,5}, Erika Matuschek⁵, Lena Serrander^{2,3}, Martin Sundqvist⁶ and Gunnar Kahlmeter^{4,5} on behalf of the RAST Study Group†

¹Division of Clinical Microbiology, County Hospital Ryhov, Jönköping, Sweden; ²Department of Clinical and Experimental Medicine, Linköping University, Linköping, Sweden; ³Division of Clinical Microbiology, Linköping University Hospital, Linköping, Sweden; ⁴Department of Clinical Microbiology, Central Hospital, Växjö, Sweden; ⁵EUCAST Development Laboratory, Växjö, Sweden; ⁶Department of Laboratory Medicine, Clinical Microbiology, Faculty of Medicine and Health, Örebro University, Örebro, Sweden

Nasıl Çalışılır?

- Kan kültürü şişesinin pozitif sinyal vermesinden sonra en geç 18 saat içinde → şişeden alınan 125 ± 25 µl kan, doğrudan 90 mm çaplı MHA veya MHA-F plaklarına standart inokülasyon tekniği kullanılarak yayılır.
- Standart ADT kurallarına uygun şekilde plaklara diskler yerleştirilir.
- 37 °C'de normal atmosfer şartlarında inkübe edilir
- 4-6-8. saatlerde (± 5 dakika) **türe özgü HADT tabloları kullanılarak** değerlendirilir.

Otomatik ADT Sistemleri

- **VITEK2 (bioMérieux)** : 64 kuyulu formatta küçük miktarlarda antimikrobiyal ajan ve test ortamı içeren kompakt plastik reaktif kartları kullanır ve büyümenin türbidimetrik izlenmesine dayanır.
- **MicroScan WalkAway (Siemens Healthcare Diagnostics)**, manuel olarak inoküle edilen, inkübe edilen ve büyüme için incelenen mikrodilüsyon tepsilerini kullanan büyük bir inkübatör ve okuyucudur.
- **BD Phoenix (BD Diagnostics)** Otomatik Mikrobiyoloji Sistemi, ayrı antibiyotiklerin ikiye katlanan dilüsyonlarını içeren 99 test panelini işleme kapasitesine sahip büyük bir inkübatöre sahiptir. Sistem, türbidimetrik ve kolorimetrik algılama kullanır.
- **Sensititre ARIS 2X (Trek Diagnostic Systems)** Sensititre ARIS 2X, 64 panel kapasiteli otomatik bir inkübasyon ve okuma sistemidir. Test panelleri, manuel veya otomatik olarak aşılabilen standart 96 kuyulu mikrodilüsyon plakalarıdır.

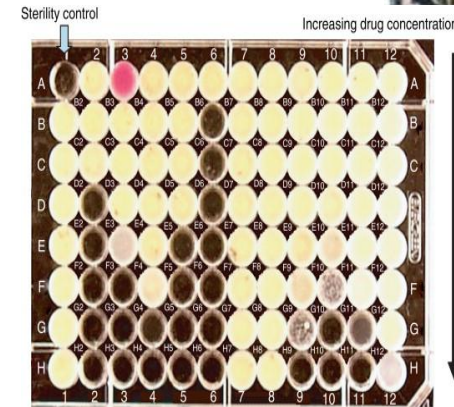
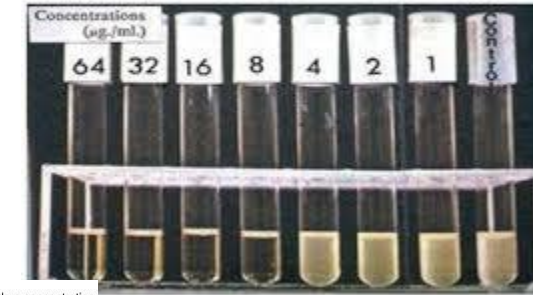


Fenotipik Manuel ADT Yöntemleri

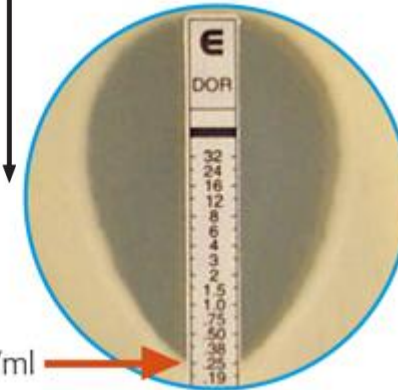
- Disk Difüzyon
- Broth Dilüsyon
- Mikrodilüsyon
- Makrodilüsyon
- Agar Dilüsyon
- Gradient test



Broth dilution method



MIC 0.25 $\mu\text{g/ml}$



Mikrobiyoloji laboratuvarının antimikrobiyal yönetime katkıları

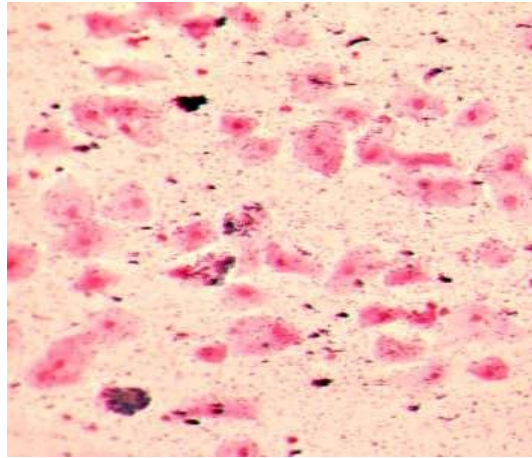
- **Prealitik faz**
- **Analitik faz**
- **Post analitik faz**

Mikrobiyoloji laboratuvarının antimikrobiyal yönetimine katkıları

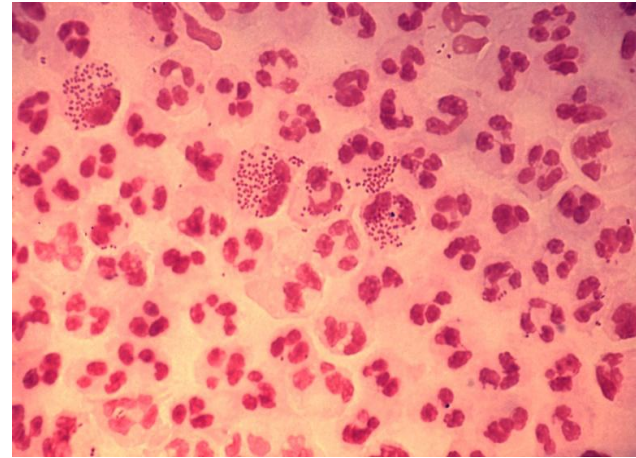
- **Prealitik faz**

Numune kalitesi değerlendirmesi

Uygunsuz numune red edilmesi



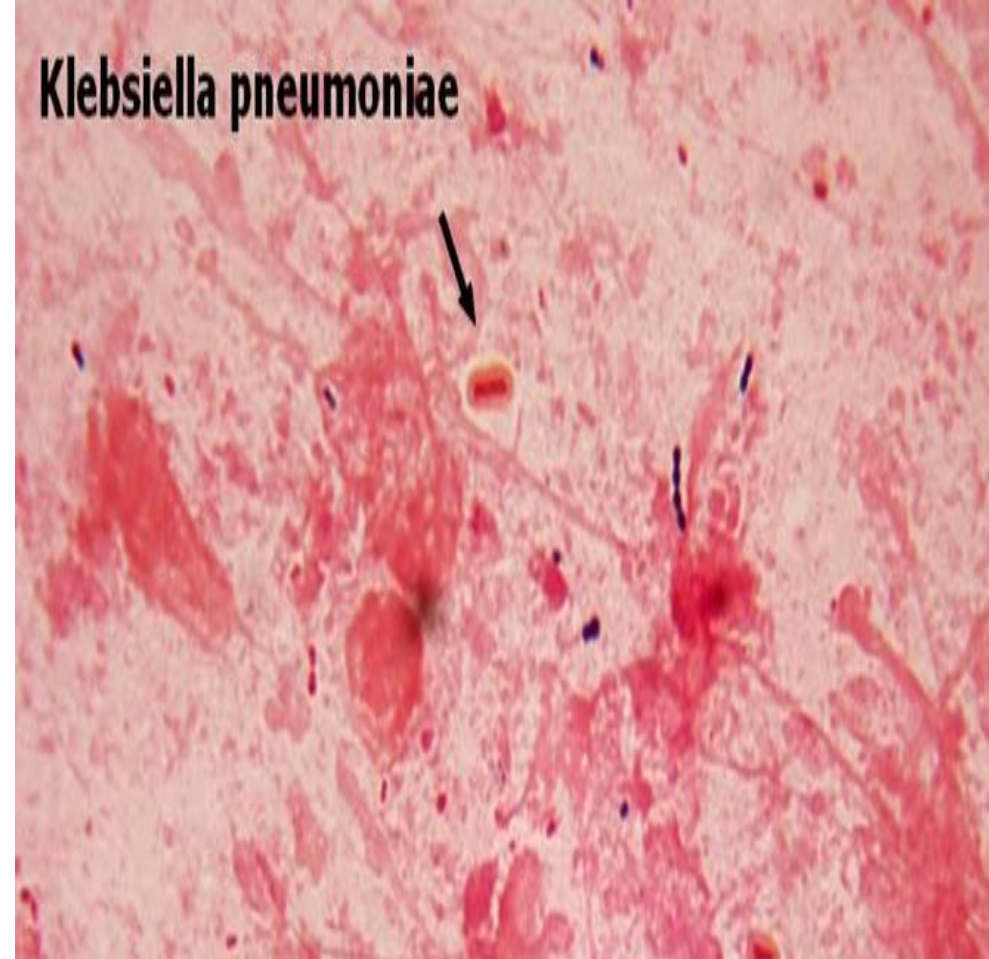
↑ epithelial cells, ↓ leucocytes
Low quality sputum specimen



↓ epithelial cells, ↑ leucocytes
High quality sputum specimen

Neden Gram boyama?

- Hızlı, ucuz tanı
 - Her lab da uygulanabilir
- Gram boyama özelliklerine bakılarak nispeten klinik ile korelasyonu sağlanır.
- Lab. a gelen örnek hakkında fikir verir
 - Kültür-antibiyogram
 - PCR
 - Antijenik testler
- Etken hakkında fikir verir- ön tanı
 - Bir önceki örnek ile karşılaştırma yapılabilir
- (Gram reaksiyonu, biçim, büyüklük, morfoloji)
- Uygun antibiyotik seçimi
- Uygun besiyeri seçimi?
- Örnek kalitesini belirler



Mikrobiyoloji laboratuvarının antimikrobiyal yönetişime katkıları

- **Analitik faz**

Hızlı tanı testleri

- hızlı Strep A
- menenjit paneli
- multiplex PCR (sepsis, respiratuvar, enterik etc.)
- MALDI-TOF MS

Integrating rapid diagnostics and antimicrobial stewardship improves outcomes in patients with antibiotic-resistant Gram-negative bacteremia

Katherine K. Perez^{a,b}, Randall J. Olsen^a, William L. Musick^b, Patricia L. Cernoch^a, James R. Davis^a, Leif E. Peterson^c, James M. Musser^{a,*}

Journal of Infection (2014)

153 dirençli Gram-negatif bakteremi

- ✓ Uygun antibiyotik tedavisine başlama süresi (80.9 saat, 23.2 saat müdahale döneminde. $P < 0.001$)
- ✓ etkin antibiyotik tedavisinde iyileşme (89.7 saat versus 32 saat, $P < 0.001$)
- ✓ Hastane yatış süresinde azalma (23.3 gün vs 15.3 gün, $P < 0.0001$) ve YBÜ yatış süresinde azalma (16 gün vs 10.7 gün, $P < 0.008$).
- ✓ Mortalitede azalma (21% vs 8.9%, $P < 0.01$)
- ✓ her hasta için Azalmış maliyet \$26,298 ,yıllık \$2.4 million ($P < 0.002$)

Same Day Identification and Full Panel Antimicrobial Susceptibility Testing of Bacteria from Positive Blood Culture Bottles Made Possible by a Combined Lysis-Filtration Method with MALDI-TOF VITEK Mass Spectrometry and the VITEK2 System

Alexandra Machen¹, Tim Drake², Yun F. (Wayne) Wang^{1,2*}

The average time to identification and AST was **11.4 hours** by using the MALDI-TOF MS and VITEK2 compared to **56.3 hours** by using conventional methods ($p, 0.00001$).

Mikrobiyoloji laboratuvarının antimikrobiyal yönetimine katkıları

Analitik faz

Antibiyotik duyarlılık testleri

- Sadece klinik ile uyumlu antibiyotik duyarlılık testi yapılması
- Duyarlılık testlerinin rehber kurallarına uygun analiz edilmesi
- Direnç mekanizmalarının saptanması
- Kısıtlı bildirim :Seçici antibiyotik duyarlılık test raporlanması

Bakteriyel enfeksiyonu tedavi et,kolonizasyonu değil !

Örn : Asemptomatik bakteriüri

- $\geq 10^5$ kob/ml idrar kültüründe tanısal kriter olarak kullanılır
- Bu rakam enfeksiyonu kanıtlamaz, sadece idrar numunesinde kontaminasyon olmadığını belirtir.
- Tek başına piyüri de enfeksiyon demek değildir.
- Enfeksiyon diyebilmek için semptomlar VE piyüri VE bakteriüri olmalıdır

Antibiyotik Duyarlılık Test alışma endikasyonları

- ✓ Laboratuvar Hekime kültürde üremiş olan bakteriye ve vücut bölgesine uygun antibiyotik seçiminde yn vermeli
- ✓ Klinik spesimenlerden izole edilen bakteri için antibiyotik duyarlılık çalışması yapılmalı , özellikle bakterinin ilaç duyarlılığı bilinmiyorsa
- ✓ Antimikrobiyallere duyarlı olduğu bilinen bakteriler için de antibiyogram raporu hazırlanmalı mı??
rn: Grup A *Streptococcus* vs. penisilin

Antibiyotik Duyarlılık Test çalışma endikasyonları

- Duyarlılık test çalışmasını gerektirecek faktörler olması:
 - **başka bakterilerin varlığı ve numunenin kalitesi**
 - Örn : idrar numunesinde çok çeşitli tür bakteri üremiş olması
 - **Konak medikal durumu**
 - immunokompromize hastalar
 - rutin antimikrobiyaller alerjik olması

Antibiyotik Duyarlılık Test çalışma endikasyonları

- Test çalışması gerekliliğini belirleyen faktörler:
 - **Enfeksiyonun olduğu vücut yeri**
antibiyoqram paneli vücut bölgesine göre değişir :
 - Üriner sistem enfeksiyonu
 - Santral sinir sistemi enfeksiyonu
 - Gastrointestinal sistem enfeksiyonu
 - Kan dolaşımı enfeksiyonu ...

Antibiyotik Duyarlılık Test çalışma endikasyonları

Aşağıdaki antibiyotikleri BOS örneği için çalışmayınız:

- sadece oral kullanılan antibiyotikler
- 1. ve 2. kuşak sefalosporinler
- Doripenem, ertapenem ve imipenem
- Klindamisin
- Makrolidler ve tetrasiklinler

“Warning”: Do not report the following antimicrobial agents for bacteria isolated from CSF. These are not the drugs of choice and may not be effective for treating CSF infections caused by the bacteria included in Tables 2A through 2J:

- Agents administered by oral route only
- First- and second-generation cephalosporins and cephamycins
- Doripenem, ertapenem, and imipenem
- Clindamycin
- Lefamulin
- Macrolides
- Tetracyclines

CLSI, M100-Ed35, 2025

Antibiyotik Duyarlılık Test çalışma endikasyonları

- Makrolidler
- Klindamin
- Kloramfenikol

üriner sistemden izole edilen mikroorganizmalar için bu ilaçlar antibiyogramda rutin olarak raporlanmaz.

CLSI, M100-Ed35, 2025

Çalışılacak ve raporlanacak antimikrobiyallerin seçimi

- Laboratuvarın amacı klinisyeni yönlendirici bir rapor hazırlamalı: en az toksik olan, en maliyet etkin olan ve klinik etkinliği en iyi olacak ilaç çalışılmalı.
- Bu hedefin sağlanması standardize antibiyotik duyarlılık testleri ve **kısıtlı bildirim protokolü** ile yapılmalıdır.

Antibiyotik duyarlılıklarının kısıtlı bildirimi :

- **Seçici raporlama (cascade-reporting)**
 - oluşturulan antibiyogram raporunun klinik bağlantısını iyileştirir
 - geniş spektrumlu ilaçların kullanımını azaltarak çoklu ilaç direnci olan dirençli suşları minimize eder

Antibiyotik duyarlılık test kuralları:

- 1.Raporlama önemli: Klinikte laboratuvarın yönlendirmesi tedavi planlamasını yönlendirir.
- 2.Raporlama lokal antibiyotik uygulama rehberleri ile uyumlu olmalı
- 3.Önemli patojenlerde tüm dirençli antibiyotikleri rapora dahil edilmeli
- 4.Klinisyenin talep ettiği antibiyotikleri, uygunsuz bir talep değilse, raporlamaya dahil etmeli
- 5.Mümkünse beta-laktam olmayan bir antibiyotiği de rapor dahil et ki alerjik hasta için seçenek olsun
- 6.Mümkünse ve uygun ise oral antibiyotik ilaçları da duyarlılık testine dahil edilmesi
- 7. Raporlamayı hastanın çocuk ve gebe olması gibi durumları dikkate alarak yapmalı (tetrasiklin kullanımı)
- 8. Raporlama direnç gelişimini ve C.difficile enfeksiyonu azaltmaya yardımcı olacak yönde olmalı.
- 9.İlaç raporlamasında sıralama da önemli (klinisyen ilk sıradaki ilaçları yazmaya eğilimlidir!)
- 10.Klinisyeni başka antibiyotik ilaçları da duyarlılık testine alınabileceği konusunda bilgilendir.

Antibiyotik duyarlılıklarının kısıtlı bildirimi :

CLSI

Primer ilaçlar

Test et ve raporla (1. aşama)



Primer ilaçlar

Primer test, kısıtlı bildirim (2. aşama)



**Primer ilaçlar
(MDROs)**

Primer test, kısıtlı bildirim (3.aşama)



Supplemental

Rutin olarak test çalışmasına alınmaz, talep

A. *Klebsiella pneumoniae*
(refer to Table 1A-1)

Tier 1
Cefotaxime or ceftriaxone



Report if R to
Tier 1 agent

Tier 2
Cefepime



Report if R to
narrower-spectrum agent
within Tier 2

Tier 2
Ertapenem Imipenem Meropenem

Table 1A-2. *Salmonella* and *Shigella* spp.^{a,b}

Tier 1: Antimicrobial agents that are appropriate for routine, primary testing and reporting	Tier 2: Antimicrobial agents that are appropriate for routine, primary testing but may be reported following cascade reporting rules established at each institution	Tier 3: Antimicrobial agents that are appropriate for routine, primary testing in institutions that serve patients at high risk for MDROs but should only be reported following cascade reporting rules established at each institution	Tier 4: Antimicrobial agents that may warrant testing and reporting by clinician request if antimicrobial agents in other tiers are not optimal because of various factors
Ampicillin			
Ciprofloxacin			
Levofloxacin			
Trimethoprim-sulfamethoxazole			
Cefotaxime or ceftriaxone			Ertapenem ^c Imipenem ^c Meropenem ^c
	Azithromycin ^d		
			Tetracycline

Abbreviations: AST, antimicrobial susceptibility testing; MDRO, multidrug-resistant organism.

Footnotes

- Table 2A-2 should be used for interpreting AST results for *Salmonella* and *Shigella* spp.
- WARNING:** For *Salmonella* and *Shigella* spp., aminoglycosides, first- and second-generation cephalosporins, and cephamycins may appear active *in vitro* but are not effective clinically and should not be reported as susceptible. Routine susceptibility testing is not indicated for nontyphoidal *Salmonella* spp. isolated from intestinal sources. However, susceptibility testing is indicated for all *Shigella* isolates. When fecal isolates of *Salmonella* and *Shigella* spp. are tested, only ampicillin, a fluoroquinolone, and trimethoprim-sulfamethoxazole should be reported routinely. In addition, for extraintestinal isolates of *Salmonella* spp., a third-generation cephalosporin should be tested and reported. Azithromycin may be tested and reported per institutional guidelines.
- Ertapenem, imipenem, and/or meropenem might be considered for testing and/or reporting for isolates resistant to all agents in Tiers 1 and 2, although there are limited clinical data suggesting their effectiveness for treating salmonellosis or shigellosis.¹
- Report only on *Salmonella enterica* ser. Typhi and *Shigella* spp.

Table 1B-1. *Pseudomonas aeruginosa*

Tier 1: Antimicrobial agents that are appropriate for routine, primary testing and reporting	Tier 2: Antimicrobial agents that are appropriate for routine, primary testing but may be reported following cascade reporting rules established at each institution	Tier 3: Antimicrobial agents that are appropriate for routine, primary testing in institutions that serve patients at high risk for MDROs but should only be reported following cascade reporting rules established at each institution	Tier 4: Antimicrobial agents that may warrant testing and reporting by clinician request if antimicrobial agents in other tiers are not optimal because of various factors
Ceftazidime	Imipenem Meropenem	Cefiderocol	
Cefepime		Ceftazidime-avibactam	
Piperacillin-tazobactam		Ceftolozane-tazobactam	
		Imipenem-relebactam	
Tobramycin			
Ciprofloxacin Levofloxacin			
			Aztreonam
Urine Only			
	Amikacin		

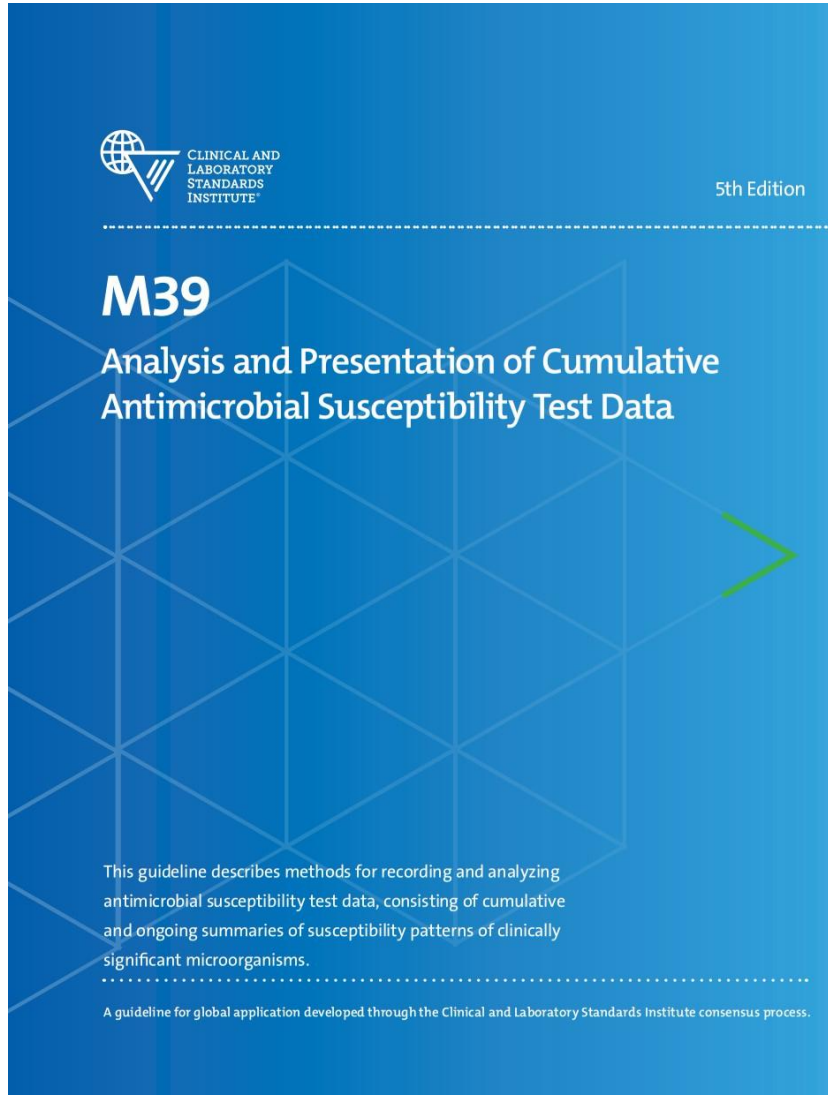
Abbreviation: MDRO, multidrug-resistant organism.

Mikrobiyoloji laboratuvarı antibiyotik Yönetim Programına nasıl katkı sağlar ?

- **Post-analitik faz**

- Hekimlerle iletişim
- Sürveyans
- Tedavi seçeneklerine rehberlik etmek için kümülatif antibiyogram hazırlamak

Local analysis of AST data



CLSI M39-Ed5, 2022

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).
*Analysis and Presentation of Cumulative
Antimicrobial Susceptibility Test Data*. 5th ed.
CLSI guideline M39.
Clinical and Laboratory Standards Institute, USA,
2022.

Kümülatif antibiyogram nasıl görünür?

Memorial Medical Center
1 January - 31 December 2020 Antibigram^a
Percent Susceptible

Organism	Number of Strains	Amikacin	Ampicillin	Cefazolin (systemic ^b)	Cefazolin (urine ^c)	Cefepime	Ceftriaxone	Ceftazidime	Ciprofloxacin	Ertapenem	Gentamicin	Meropenem	Piperacillin-tazobactam	Trimethoprim-sulfamethoxazole	Tobramycin
<i>Acinetobacter baumannii</i>	32	60	R	R	R	33	34	42	41	R	57	60	46	48	59
<i>Citrobacter freundii</i>	49	100	R	R	R	81	72	67	90	98	96	99	83	67	97
<i>Enterobacter cloacae</i>	76	99	R	R	R	78	61	62	92	89	90	99	77	84	90
<i>Escherichia coli</i>	1433	99	35	68	87	92	93	90	72	99	91	99	94	73	92
<i>Klebsiella</i> (formerly <i>Enterobacter</i>) <i>aerogenes</i>	31	100	R	R	R	81	68	60	92	99	91	99	74	95	91
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	543	99	R	72	89	93	91	87	84	99	94	95	86	81	94
<i>Morganella morganii</i>	44	100	R	R	R	94	85	81	89	98	100	99	96	75	100
<i>Proteus mirabilis</i>	88	100	87	80	92	99	99	92	79	100	90	100	70	73	93
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	397	97	R	R	R	88	R	86	75	R	80	80	85	R	83
<i>Salmonella</i> spp.	32	-	88	-	-	98	97	97	90	100	-	100	91	86	-
<i>Serratia marcescens</i>	50	100	R	R	R	95	87	80	95	99	94	99	94	91	89
<i>Shigella</i> spp.	33	-	64	-	-	98	98	96	90	100	-	100	91	69	-
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	72	R	R	R	R	-	R	63	6	R	R	R	-	98	R

Abbreviation: R, intrinsic resistance.

Symbol: -, drug not tested or drug not indicated.

^a The percent susceptible for each organism/antimicrobial agent combination was generated by including the first isolate of that organism encountered in a given patient.

^b Cefazolin (systemic) refers to application of susceptibility breakpoint minimal inhibitory concentration (MIC) ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$ and applies to the treatment of patients with infections other than uncomplicated urinary tract infections (UTIs).

^c Cefazolin (urine) refers to application of urinary susceptibility breakpoint MIC ≤ 16 $\mu\text{g/mL}$ (using a cefazolin dosage regimen of 1 g intravenously [IV] every 12 hours) and can be used to predict susceptibility for oral cefaclor, cefdinir, cefpodoxime, cefprozil, cefuroxime, cephalexin, and loracarbef when used for therapy of uncomplicated UTIs due to *E. coli*, *K. pneumoniae*, and *P. mirabilis*. Cefazolin as a surrogate may overcall resistance to cefdinir, cefpodoxime, and cefuroxime. If cefazolin tests resistant, these drugs should be tested individually if needed for therapy.

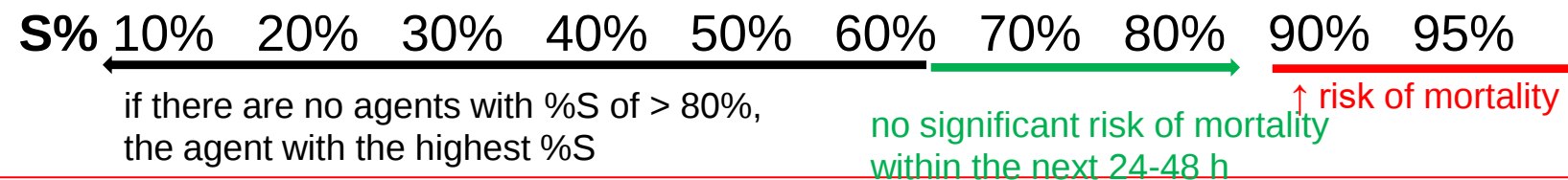
Why a Cumulative Antibigram? (3) – To guide clinicians for making decisions on initial empirical antimicrobial therapy

%S threshold to guide empirical antimicrobial therapy

WHO recommendation for the treatment of *S. pneumoniae* meningitis:
%S should be at least **90%** for penicillin to be considered as a first-line
treatment option.

WHO recommendation for the treatment of patients with gonorrhoea:
%S should be at least **95%** for first-line alternatives to minimize transmission to
other members of the community.

Treatment of patients with uncomplicated cystitis with trim-sulfa:
%S should be at least **80%**.



Kümülatif antibiyotik duyarlılık test verileri yerel mikrobiyal flora ve AMR profillerine ilişkin bilgiler temelinde optimal ampirik antimikrobiyal tedavi için rehberlik sağlayabilir



January 2014

M39-A4

Analysis and Presentation of Cumulative
Antimicrobial Susceptibility Test Data;
Approved Guideline—Fourth Edition

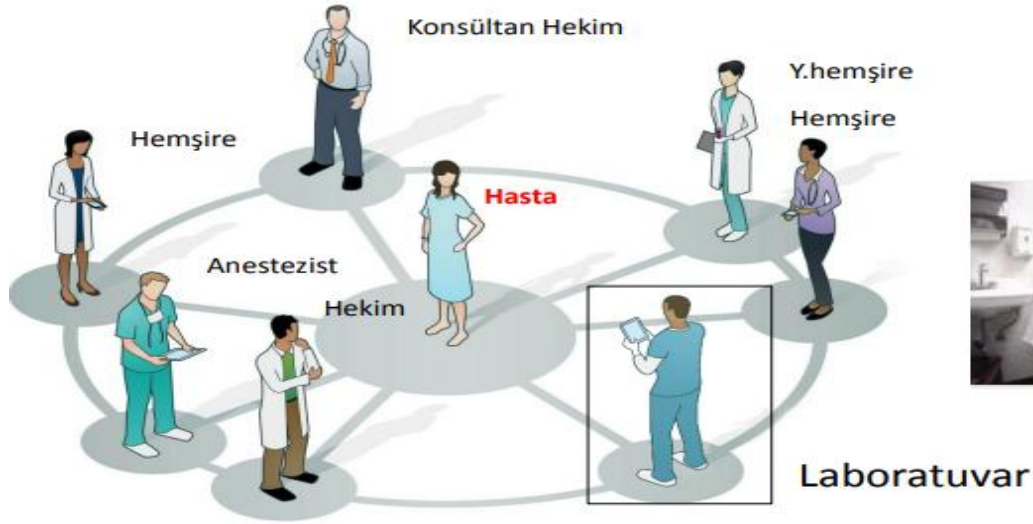
Birim	Bölüm	Doktor	Dosya No	Adı Soyadı	Test	Örnek No	Kayıt Tarihi Son İşlem Tarihi	Lokasyondan Merkeze Transfer Tarihi	Boyama sonucu (Gram, EZN...vb)	Kültür Ön Rapor	Antibiyotik Direnci (PAN/Multi)	Kesin Rapor
ALTUNİZADE	ÇOCUK HEMATOLOJİSİ	GÜLYÜZ ÖZTÜRK	74654975	SAID TIMAROV	Kan Kültürü (Aerob-Anaerob) (ALTUNİZADE 14.04.23 17:00)	3409167423	04.04.2023 06:21 10.04.2023 12:00					Sonuçlar için ait parametrelere bakınız. Kesin rapor onaylanmıştır: Detaylı bilgi için bakınız.
ALTUNİZADE	ÇOCUK HEMATOLOJİSİ	GÜLYÜZ ÖZTÜRK	74654975	SAID TIMAROV	Kan Kültürü, Aerob şişe	3409167423	04.04.2023 06:21					Üreme olmadı. Kesin rapor onaylanmıştır: Detaylı bilgi için bakınız.
ALTUNİZADE	ÇOCUK HEMA											Sonuçlar için ait parametrelere bakınız. Kesin rapor onaylanmıştır: Detaylı bilgi için bakınız.
ALTUNİZADE	ÇOCUK HEMA											Üreme olmadı. Kesin rapor onaylanmıştır: Detaylı bilgi için bakınız.
ALTUNİZADE	ÇOCUK HEMA											Sonuçlar için ait parametrelere bakınız. Kesin rapor onaylanmıştır: Detaylı bilgi için bakınız.
ALTUNİZADE	ÇOCUK HEMA											Üreme olmadı. Kesin rapor onaylanmıştır: Detaylı bilgi için bakınız.
ALTUNİZADE	ÇOCUK HEMA											Sonuçlar için ait parametrelere bakınız. Kesin rapor onaylanmıştır: Detaylı bilgi için bakınız.
ALTUNİZADE	ÇOCUK HEMA											Üreme olmadı. Kesin rapor onaylanmıştır: Detaylı bilgi için bakınız.
ALTUNİZADE	ÇOCUK HEMA											Sonuçlar için ait parametrelere bakınız. Kesin rapor onaylanmıştır: Detaylı bilgi için bakınız.
ALTUNİZADE	ÇOCUK HEMA											Üreme olmadı. Kesin rapor onaylanmıştır: Detaylı bilgi için bakınız.
ALTUNİZADE	ÇOCUK HEMA											Sonuçlar için ait parametrelere bakınız. Kesin rapor onaylanmıştır: Detaylı bilgi için bakınız.
ALTUNİZADE	ÇOCUK HEMA											Üreme olmadı. Kesin rapor onaylanmıştır: Detaylı bilgi için bakınız.
ALTUNİZADE	ÇOCUK HEMA											Sonuçlar için ait parametrelere bakınız. Kesin rapor onaylanmıştır: Detaylı bilgi için bakınız.
ALTUNİZADE	ÇOCUK HEMA											Üreme olmadı. Kesin rapor onaylanmıştır: Detaylı bilgi için bakınız.
ALTUNİZADE	ÇOCUK HEMATOLJİSİ	GÜLYÜZ ÖZTÜRK	74684483	ZABIBULLO AKHMADOV	Kan Kültürü, Aerob şişe (ALTUNİZADE 14.04.23 17:00)	3409171926	04.04.2023 17:40 10.04.2023 12:22				CARS: NEGATİF ESBL: POZİTIF MD: POZİTIF PAP: NEGATİF	100.000 CFU/milKlebsiella pneumoniae Kesin rapor onaylanmıştır: Detaylı bilgi için bakınız.
ALTUNİZADE	ÇOCUK HEMATOLOJİSİ	GÜLYÜZ ÖZTÜRK	74684483	ZABIBULLO AKHMADOV	Kan Kültürü (Aerob-Anaerob) (ALTUNİZADE 14.04.23 17:00)	3409171926	04.04.2023 17:40 10.04.2023 12:22					Üreme olmadı. Kesin rapor onaylanmıştır: Detaylı bilgi için bakınız.
ALTUNİZADE	ÇOCUK HEMATOLOJİSİ	GÜLYÜZ ÖZTÜRK	74684483	ZABIBULLO AKHMADOV	Kan Kültürü (Aerob-Anaerob) (ALTUNİZADE 15.04.23 17:00)	3409175813	05.04.2023 13:32 11.04.2023 11:19					Sonuçlar için ait parametrelere bakınız. Kesin rapor onaylanmıştır: Detaylı bilgi için bakınız.
ALTUNİZADE	ÇOCUK HEMATOLOJİSİ	GÜLYÜZ ÖZTÜRK	74684483	ZABIBULLO AKHMADOV	Kan Kültürü, Aerob şişe (ALTUNİZADE 15.04.23 17:00)	3409175813	05.04.2023 13:32 11.04.2023 11:19					Üreme olmadı. Kesin rapor onaylanmıştır: Detaylı bilgi için bakınız.
ALTUNİZADE	ÇOCUK HEMATOLOJİSİ	GÜLYÜZ ÖZTÜRK	73547731	ZEHRA DENİZ YILDIZ	İdrar Kültürü (MERKEZ 11.04.23 17:00)	3409187783	07.04.2023 20:35 11.04.2023 15:15	10.04.2023 10:32:27				
ALTUNİZADE	ÇOCUK NÖROŞİRÜRJİSİ	BAHATTİN TANRIKULU	74816063	BOZHİDAR BORISLAVOV MIHAYLOV	BOS Kültürü (ALTUNİZADE 11.04.23 17:00)	3409188280	08.04.2023 05:04 10.04.2023 16:38		Gram Boyama: Gram (+) koklar görüldü.Lökosit görülmadi.			Üreme olmadı. Kesin rapor onaylanmıştır: Detaylı bilgi için bakınız.
ALTUNİZADE	ÇOCUK YOĞUN BAKIM	AGOP ÇITAK	53013743	ALAZ URAN	Kan Kültürü, Aerob şişe (ALTUNİZADE 14.04.23 17:00)	3409167340	04.04.2023 03:56 10.04.2023 12:01					Üreme olmadı. Kesin rapor onaylanmıdır: Detaylı bilgi için bakınız.

Özetle

- Klinik ile uyumlu numunelere test yapmak
- Hızlı tanı testleri
- Yüksek kalite antimikrobiyal duyarlılık testleri ve kısıtlı bildirim
- Mikrobiyoloji, antibiyotik yönetim programı ekibinin önemli bir parçası, ekip ile yakın temas ve iyi iletişimde olmak.
- Sürveyans ve kümülatif antibiyogram yapılmalı ki güncel durumu izleyelim



Klinik kararda laboratuvarın önemi



Klinik Laboratuvar, tanı, tedavi ve izlemde, klinik kararın önemli bir parçasıdır.

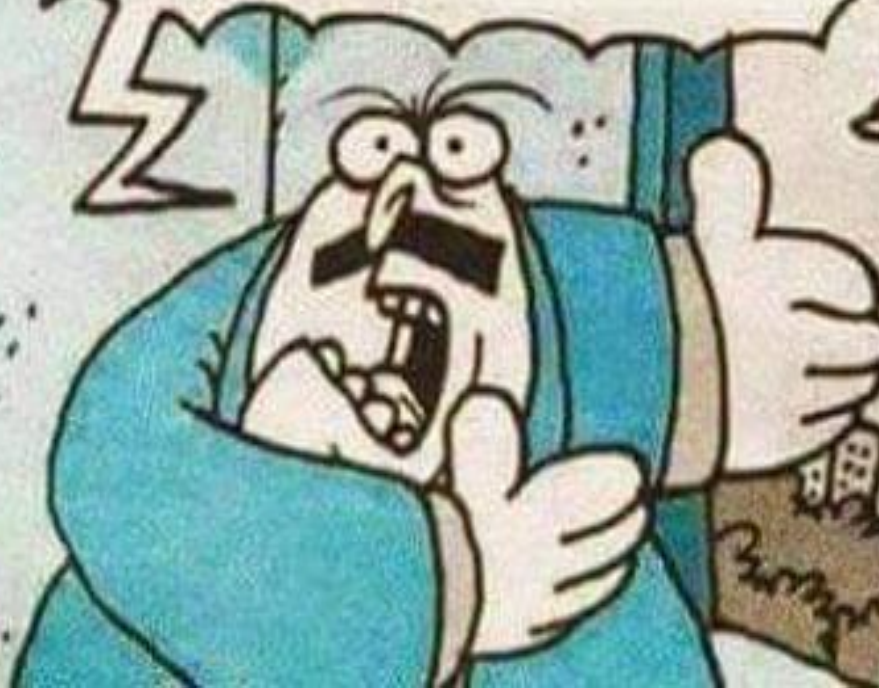
Hastane bütçesinin yaklaşık % 5-10'unu

Klinik karara yaklaşık % 60-70 katkı

Hiçbir hızlı ve doğru sonucun, arkasında bu bilgiyi hemen alan ve doğru kararlar veren bir klinisyen olmadıkça, kendi başına geçerliliği yoktur.

NE VERELİM ŐİMDİ BU HASTAYA???

ANTİBİYOGRAMINI VERDİK YA!
DAHA NE İSTİYOSUN?





ACIBADEM
ÜNİVERSİTESİ

Teşekkürler :

- Prof Dr İftihar Köksal*
- Prof Dr Sesin Kocagöz*
- Doç Dr Neval Uyar*
- Doç Dr Onur Karatuna (EUCAST
Gelişim Laboratuvarı, İsveç*
- Doç Dr Pınar Sağıroğlu, Erciyes
Üniversitesi Mikrobiyoloji*